

201023045B

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

# 抗リウマチ薬の時間薬物療法の確立

平成20年度～22年度 総合研究報告書

研究代表者 藤 秀人

平成23 (2011) 年 5 月

## まえがき

本研究事業では、平成20年度から3年間にわたり、抗リウマチ薬の時間薬物療法に関する基礎研究ならびに臨床研究を行ってまいりました。本研究の特徴としては、関節リウマチモデル動物を用いた安全性・有効性試験を踏まえ、臨床試験を実施するといったトランスレーショナルリサーチを実践できたことにあると考えています。また、多くの有用な基礎的・臨床的な成果を得ることができました。3年間の研究期間では、十分な臨床評価を得るにはいたりませんでした。近い将来、時間薬物療法が関節リウマチの薬物治療において、安全かつ効果的な治療方法の一法であることを証明できると考えております。

本研究事業には、分担研究者や協力研究者のご助言やご尽力により実施することができました。ここに深く深謝申し上げます。また、基礎研究の成果は、私とともに昼夜を分かたず実験を行ってくれた九州大学大学院薬学研究院及び長崎大学大学院医歯薬学総合研究科の大学院生の諸氏の協力によって得られたものであります。協力いただいた学生諸氏に心から感謝いたします。

本研究成果を端緒に、今後も関節リウマチの時間薬物療法の有用性の有無ならびに新規治療法の開発に尽力してまいりたいと考えております。本研究成果をご一読いただき、忌憚のないご意見を賜れば幸いです。

2011年5月

厚生労働省科学研究費補助金  
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業  
抗リウマチ薬の時間薬物療法の確立

研究代表者 藤 秀人  
富山大学大学院医学薬学研究部（薬学）  
医療薬学研究室

## 目 次

I. 構成員名簿	1
II. 総合研究報告書	3
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	17
IV. 研究成果の刊行物・別刷	19

## I. 構成員名簿

平成20 ～ 22年度 厚生労働省科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

抗リウマチ薬の時間薬物療法の確立

構成員名簿

	氏名	職名	所属	所属施設の所在地
代表	藤 秀人	教授	富山大学大学院医学薬学研究部（薬学）医療薬学研究室	〒930-0194 富山市杉谷2630
分担	井田弘明	准教授	久留米大学医学部内科学講座 呼吸器・神経・膠原病内科部門	〒830-0011 久留米市旭町67
分担	家入一郎	教授	九州大学大学院薬学研究院 薬物動態学分野	〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1
分担	小柳 悟	准教授	九州大学大学院薬学研究院 薬剤学分野	〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1
協力	福田孝昭	教授	久留米大学医療センター・リ ウマチ膠原病センター	〒839-0863 久留米市国分町 155-1
協力	植木幸孝	院長	社会医療法人財団白十字会 佐世保中央病院	〒857-1165 佐世保市大和町15
協力	中島宗敏	部長	日本赤十字社 長崎原爆病院 リウマチ・膠原病内科	〒852-8511 長崎市茂里町3-15
協力	辻 泰弘	課長	社会医療法人財団白十字会 佐世保中央病院薬剤部	〒857-1165 佐世保市大和町15

## II. 総合研究報告書

## 抗リウマチ薬の時間薬物療法の確立

研究代表者：藤 秀人

富山大学大学院医学薬学研究部（薬学）医療薬学研究室 教授

### 研究要旨

早朝に現れる四肢の関節痛である朝のこわばりは、関節リウマチ患者 (RA) に発現するよく知られた日周リズムである。近年、グルココルチコイドの徐放性製剤が開発され、投薬時刻を考慮することで RA 患者の朝のこわばりを顕著に抑制できることが報告された。しかし、世界的に最も汎用されているメトトレキサート(MTX)などの疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD)を対象に、時間薬物療法は検討されていない。そこで、本研究では、RA モデル動物及び RA 患者を対象に DMARDs の時間薬物療法の有用性を評価した。さらに、RA における炎症ならびに炎症性サイトカインの日周リズム形成機構の解明を行った。

RA モデル動物を対象とした実験では、MTX 及びタクロリムス(TAC)、ミゾリビン(Miz)を用いて各薬物の投薬時刻の違いによる抗リウマチ効果への影響を評価した。その結果、いずれの薬物においても、投薬時刻を考慮することで有意に抗リウマチ効果が向上できることを明らかにした。さらに、興味深いことに、いずれの薬物においても炎症反応や炎症性サイトカインが増加し始める時間帯に投薬することで、より効果が向上できた。

このエビデンスをもとに、RA 患者を対象に MTX の時間薬物療法を実施した。本研究における時間薬物療法では、投薬タイミングを寝る前に設定した。その結果、時間薬物療法前と比較し、投薬開始わずか1ヶ月目より有意に DAS28 が低下した。3ヶ月間の試験において、約 24%の被験者が臨床的寛解に到達した。

また、RA モデル動物を用いた実験において、RA 発症後に炎症反応や炎症性サイトカインの日周リズムが形成されることを明らかにした。炎症性サイトカインは、肝組織中で C-reactive protein (CRP) や血清アミロイド (SAA) などを産生することから、炎症反応の日周リズム形成には、炎症性サイトカインが重要な役割を有していると考えられる。さらに、炎症性サイトカインの TNF- $\alpha$ の発現抑制因子である LT- $\alpha$ , LT- $\beta$ が、RA 発症後に、TNF- $\alpha$ とは逆位相の日周リズムを形成することを明らかにした。

以上より、本研究では、抗リウマチ薬の時間薬物療法の有用性を基礎及び臨

床研究によって明らかにした。さらに、RA で認められる日周リズム形成に関わる制御因子を同定した。

共同研究者

井田弘明：

医学部医学科内科学講座呼吸器・  
神経・膠原病内科部門  
准教授

家入一郎：

九州大学大学院薬学研究院  
薬物動態学分野  
教授

小柳 悟：

九州大学大学院薬学研究院  
薬剤学分野  
准教授

現在、世界的に最も汎用されている抗リウマチ薬であるメトトレキサート (MTX) は、週毎に 1 日目朝・夕、2 日目朝を基本とした投薬スケジュールにて本邦では投薬されている。しかし、ヒトの炎症性サイトカインの日周リズムを基盤に RA 患者における MTX の投薬時刻を考察すると、夕方から夜間にかけて MTX を投与することでより効果的な治療が可能になると考えられる。

そこで、本研究では、MTX を中心とした抗リウマチ薬を対象に RA モデル動物を用いて、各薬物の投薬時刻の違いによる抗リウマチ効果への影響を評価した。また、ここで得られた研究成果をもとに、臨床研究を計画し、RA 患者を対象とした時間薬物療法の有効性および安全性を評価した。さらに、RA 発症によって発生する炎症反応や炎症性サイトカインの日周リズム形成制御因子の同定を試みた (Figure 1)。

以上の検討を通して、投薬時刻を考慮することで、抗リウマチ薬のポテンシャルを向上させ、安全かつ効果的な治療を可能にする時間薬物療法の確立を目指す。

## A. 研究目的

早朝に現れる四肢の関節痛である“朝のこわばり”は、古くからよく知られている関節リウマチ (RA) の特徴的な症状の一つである。日中には現れず早朝に現れるこの関節痛は、まさに RA 患者固有の日周リズムである。この朝のこわばりに対応して血中 interleukin-6 (IL-6) や tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) が深夜から早朝にかけて高値を示す日周リズムが RA 患者で認められることが近年示唆され (*Arth Rheum* 56: 399, 2007)、RA 患者特有の朝のこわばりの発症機序に少なからず炎症性サイトカインの日周リズムが関与しているのではないかと考えられている。しかし、これまで RA の時間治療に関する研究は、世界的にもほとんど行われてこなかった。

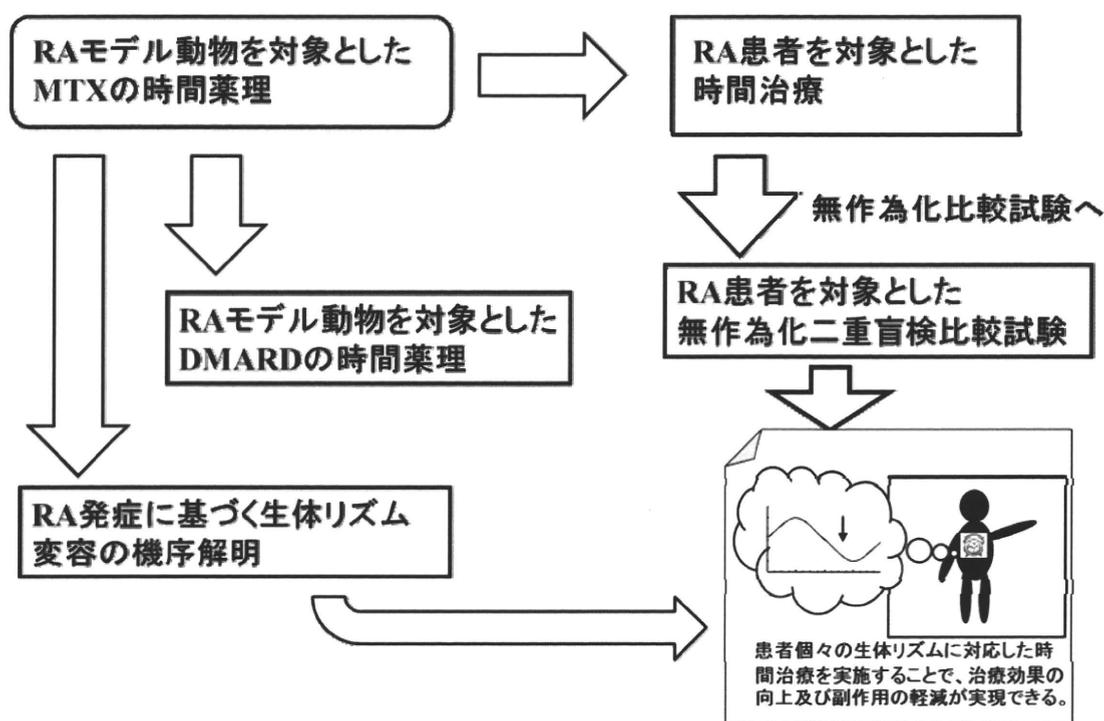


Figure 1. 抗リウマチ薬の時間薬物療法の確立

## B. 研究方法

試験1： RA モデル動物を用いたメトトレキサートの時間薬理的検討（平成20年度）

実験には、自由摂食飲水、明暗周期（明期 7:00–19:00）条件下で1週間以上飼育した Lewis 雌性ラット及び DBA/1J 雄性マウスに II 型コラーゲン (CII) を感作した CIA モデル及び自然発症型 RA 動物モデルの MRL/lpr マウスを使用した。CIA モデルでは、CII 感作前・後に、MRL マウスでは、RA 発症前・後に 9:00, 13:00, 17:00, 21:00, 1:00, 5:00 の 6 時点で採血を行い、血清中 SAA や CRP 濃度は ELISA 法を用い、血中 TNF- $\alpha$ 濃度はマイクロアレイビーズ法にて測定した。

RA 発症後に現れる炎症反応や炎症

性サイトカインの日周リズムを考慮して MTX を投薬し、MTX の投薬時刻の違いによって関節炎や血中 SAA や TNF- $\alpha$ 濃度、薬物動態、副作用に差異が現れるか否か検討した。

試験2: RA モデル動物を用いた RA の日周リズム解析（平成20、21年度）

試験1と同様の飼育条件にて飼育した MRL/lpr マウスを使用し、RA 発症前・後に 9:00, 13:00, 17:00, 21:00, 1:00, 5:00 の 6 時点で採血を行い、血清中 SAA や IgG-RF、コルチコステロン、炎症性サイトカイン（IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ など）濃度を測定した。また、各種サイトカイン mRNA 発現量を測定し、サイトカインの発現を制御する因子解析をルシフェラーゼレポータ

ーアッセイなどによって行った。

#### 試験 3 : MTX の時間治療 (平成 20～22 年度)

対象被験者は、年齢 20 歳以上で RA と診断され disease activity score (DAS) 28 が 3.2 以上であり、現在 RA に対する治療にて MTX を投薬され、生物学的製剤を使用していないまたは使用の意思を持たない患者とした。臨床研究は、上記の基準を満たしインフォームドコンセント (IC) が得られた被験者に対し、被験者が投薬されていた既存の MTX の投薬方法を基準とし、MTX の 1 週間における総投薬量及び投与回数は変更せず、時間治療では 1 日 1 回寝る前投薬とした。例えば、1 日目朝・夕、2 日目朝の場合は 1, 2, 3 日目に寝る前に投薬した。主要評価項目の有効性には European league against rheumatism (EULAR) 改善基準及び DAS28 による疾患活動性、modified health assessment questionnaire (MHAQ) を、有害事象については白血球減少を評価した。評価期間は、試験開始前 3 ヶ月間と試験開始後 3 ヶ月間の計 6 ヶ月間を調査した。

#### 試験 4 : MTX の時間治療の長期実施調査 (平成 22 年度)

試験 3 の被験者のうち、3 ヶ月間の試験終了後、再度 IC を行い、同意が得られた 16 名の被験者を対象に、長期の MTX の時間治療による有効性試験を行った。投与方法は、試験 3 で実施した投与方法に準拠し、評価項目と

しては DAS28 を算出した。

#### 試験 5 : DMARDs の時間薬理 (平成 22 年度)

試験 1 と同様の飼育条件にて飼育した CIA モデルを使用し、Tacrolimus (TAC) 及び mizoribine (Miz) の投薬時刻の違いによる関節炎や血中 SAA・TNF- $\alpha$ 濃度、薬物動態、副作用への影響を評価した。

#### 試験 6 : MTX の時間治療の他施設無作為化二重盲検比較試験 (平成 22 年度)

対象 : RA と診断され、現在 MTX を用いて治療されている年齢 20 歳以上の患者かつ DAS28 にて 3.2 以上と診断され文書にて臨床研究参加への同意が得られた患者

参加施設 : 長崎大学病院、久留米大学病院・医療センター、佐世保中央病院、長崎原爆病院等

予定症例数 : 既存型 MTX 投薬群 35 名、時間治療型 MTX 投薬群 35 名

試験薬 : メトトレキサートカプセル 2mg 「マイラン」、プラセボ薬 : 左記の空カプセルに乳糖を充填したもの

試験手順 : 同意取得後、約 1 ヶ月間の予備投薬期間を設けて被験者候補の服薬コンプライアンス状況や RA 症状の評価などを行う。本試験への参加が適当であると考えられた被験者を無作為割り付けし、既存型 MTX 投薬群及び時間治療型 MTX 投薬群の 2 群にふりわけられる。調査日は二次登録時及び観察期間 2 ヶ月目、4 ヶ月目の計 3

回とし、下記の評価項目を検証する。

既存型 MTX 投薬群：これまで投薬されていた時と同じ投薬方法で同じ投与量の MTX を投薬し、その他の投薬時期にはプラセボ薬を投薬する。投薬時期は、1 日朝食後・夕食後・寝る前の 3 回とし、1 週間のうち 2 日から 4 日間投薬する。

時間治療型 MTX 投薬群：これまで投薬されていた投与方法を基盤に、投薬回数および 1 回の投薬量を変更せずに、MTX を 1 日 1 回寝る前投薬とする。また、その他の投薬時期にはプラセボカプセルを投薬する。投薬時期は、1 日朝食後・夕食後・寝る前の 3 回とし、1 週間のうち 2 日から 4 日間投薬する。

評価項目：有効性では DAS28 および EULAR 改善基準、MHAQ、各種臨床検査値（SAA, MMP-3, RF 定量, 抗 CCP 抗体, 炎症性サイトカイン (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, IL-1 $\beta$ )) を、安全性では白血球数や間質性肺炎、その他の副作用について評価する。

#### (倫理への配慮)

RA 患者における臨床試験では、長崎大学などの各施設の各倫理委員会に申請後承認を得て行った。UMIN 臨床試験登録システムに登録後、臨床試験に際しては「臨床研究に関する倫理指針」に準拠し、被験者に研究の趣旨や想定される問題点及びその対策等

について明確に説明し IC を取得したのち試験を行った。試験で得られたサンプルは試験計画に則った測定項目のみ測定し、得られたデータは個人が特定できないように匿名化を行った。得られるデータは外部のネットワークよりアクセスできない独立したコンピュータを使用し、データ保存、情報収集及び解析を行った。

動物実験については、長崎大学 動物実験委員会に実験計画書を提出し、実験実施の承諾を得た。全ての実験は当該倫理規定に準拠し実施した。

### C. 研究結果

試験 1： RA モデル動物を用いたメトトレキサートの時間薬理学的検討

CIA モデル及び MRL/lpr マウスともに、炎症反応 (CRP, SAA) が 9:00 に最高値を示す有意な日周リズムを示すことが明らかとなった (Figure 2)。そこで、これらの日周リズムを考慮して MTX の投薬時刻を設定したところ、いずれのモデルにおいても、CRP, SAA が増加し始める暗期後半から明期前半にかけて MTX を投薬することで、有意に治療効果を向上できることが明らかとなった (Figure 3)。一方、MTX 投薬群では、重篤な副作用は認められなかった。血中 MTX 濃度は、投薬時刻の違いによって有意な差異は認められなかった。

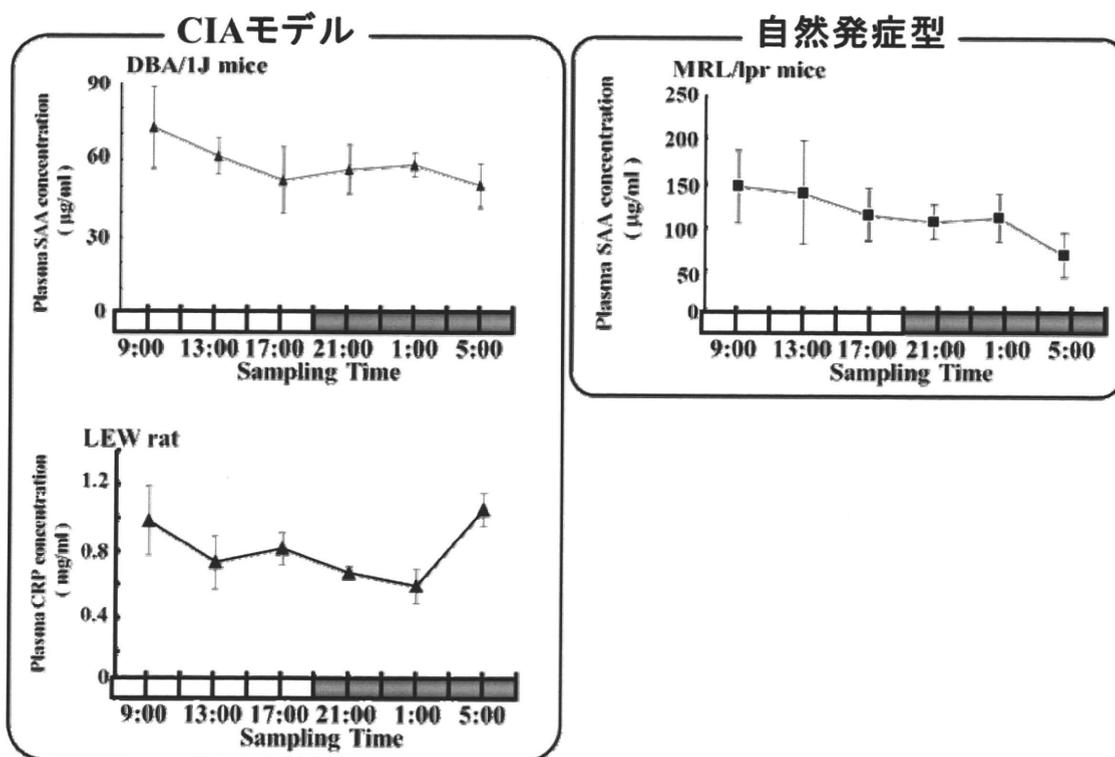


Figure 2. CIA および自然発症型 RA モデル動物における炎症反応の日周リズム

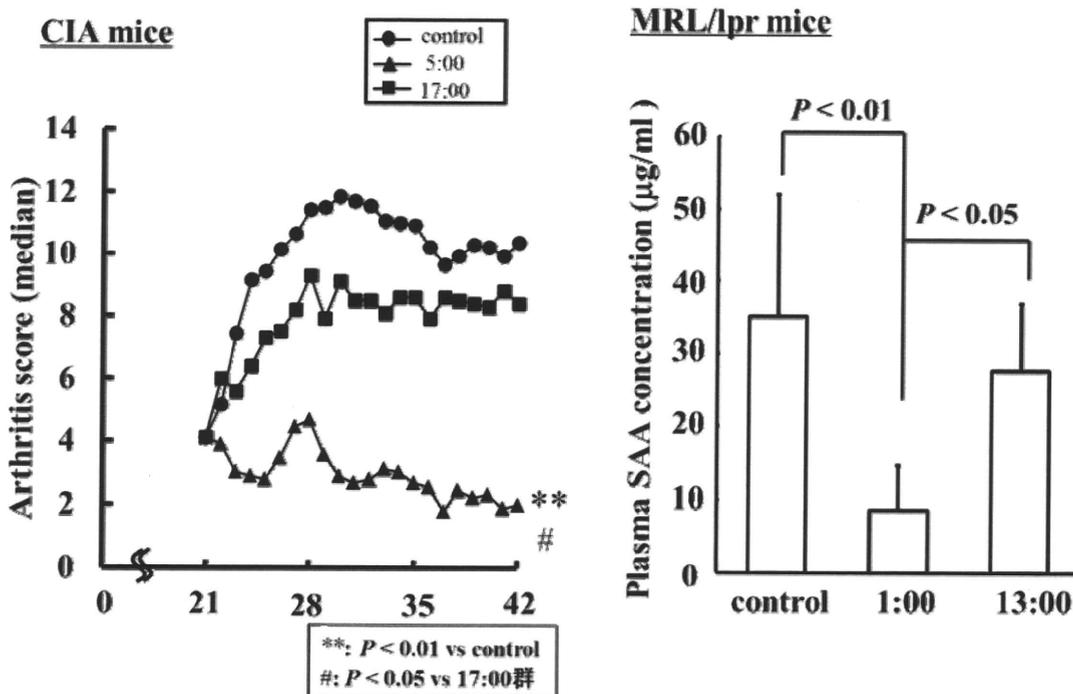


Figure 3. MTX の投薬時刻の違いによる抗リウマチ効果への影響

## 試験 2: RA モデル動物を用いた RA の日周リズム解析

RA 発症前と RA 発症後の MRL/lpr マウスを対象に種々の生体成分を測定したところ、SAA 濃度と TNF- $\alpha$ 濃度にて、RA 発症前では日周リズムは認められなかったものの、RA 発症後では明期に高値を暗期に低値を示す

有意な日周リズムが認められた (Figure 4)。このような日周リズムは、白血球内 TNF- $\alpha$  mRNA 発現量にも認められた。また、TNF- $\alpha$ 遺伝子の発現抑制に関わる LT- $\alpha$  と LT- $\beta$ には、1:00 に最高値となる有意な日周リズムが認められた (figure 5)。

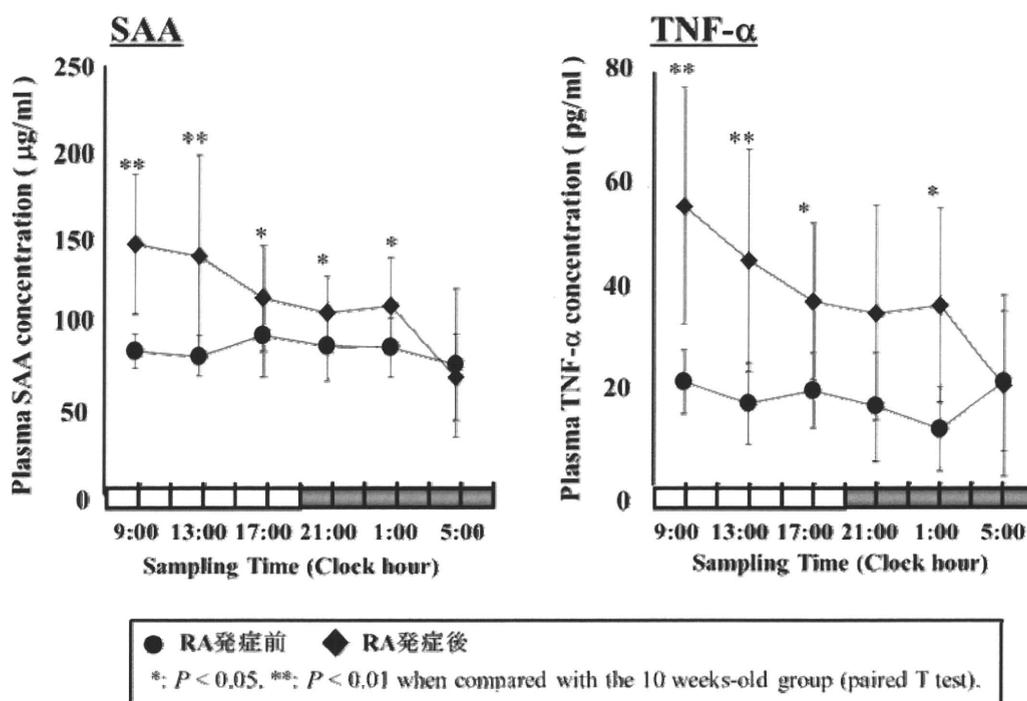


Figure 4. RA 発症前後における SAA 及び TNF- $\alpha$  の日周リズム

## 試験 3 : MTX の時間治療

エントリーされた 22 例のうち、17 例の被験者が解析対象となった。男性は 5 例、女性は 12 例であり、平均年齢は 61 歳であった。DAS28 (平均値) は、時間治療開始前と比較し時間治療開始後 3 ヶ月で有意に減少し、23.5% の被験者が臨床的寛解に到達した

(Figure 6)。臨床的寛解を示した内訳は、男性で 5 例中 4 例 (80%)、女性で 12 例中 0 例 (0%) であった。

また、試験開始前と 3 ヶ月後の MHAQ (平均値) は、0.63 と 0.43 であり、3 ヶ月間の時間治療により MHAQ は顕著に改善した。一方、重篤な副作用は認められなかった。

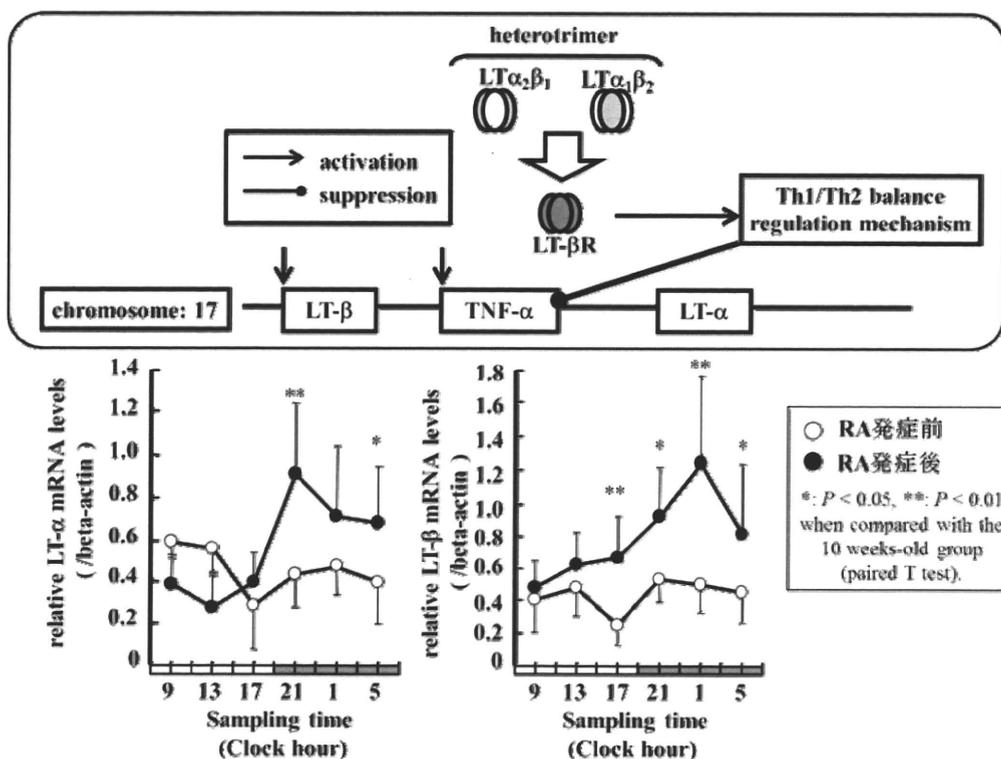


Figure 5.  $LT-\alpha$ ,  $LT-\beta$ の日周リズム

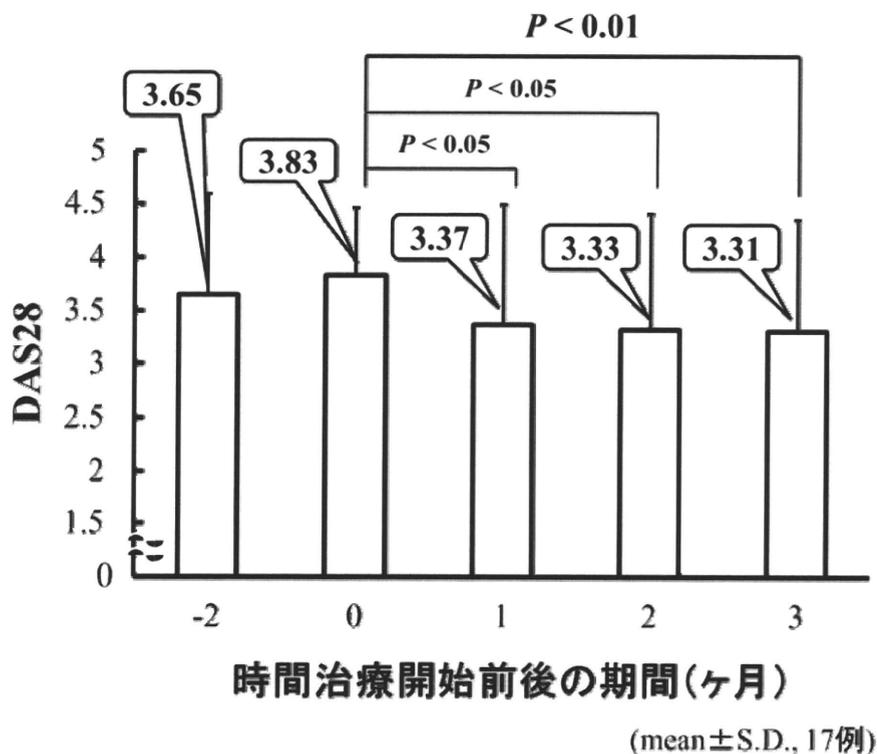


Figure 6. RA 患者を対象とした MTX の時間薬物療法における抗リウマチ効果

#### 試験 4: MTX の時間治療の長期実施調査

時間治療開始後約6ヶ月目における DAS28 を判定した結果、25%の被験者で臨床的寛解が認められた。EULAR 改善基準の中等度反応は、31.3%であり、DAS28 の減少は 68.8%の被験者で認められた。一方、症状悪化のため、3例の被験者で MTX の増量や治験への変更が行われた。重篤な副作用は認められなかった。

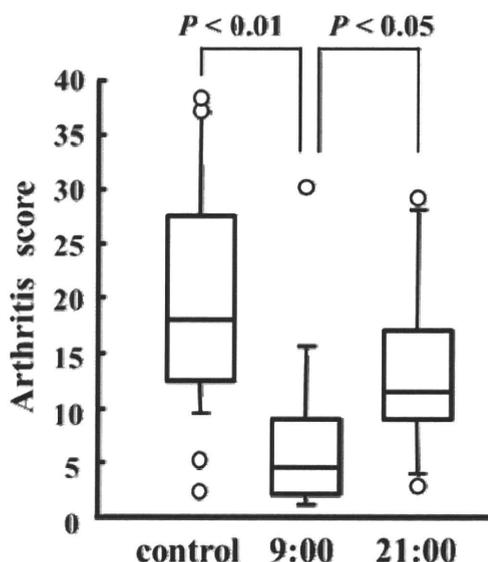
#### 試験 5: DMARDs の時間薬理

血漿中 TNF- $\alpha$  及び IL-6 濃度は、明期に高値、暗期に低値を示す明瞭な日

周リズムを示した。そこで、炎症性サイトカインの日周リズムを考慮して TAC を 9:00 または 21:00 に投薬したところ、9:00 投薬群は 21:00 投薬群と比較して有意な関節炎スコア抑制効果を示した (Figure 7)。一方、TAC 投薬群に重篤な副作用は認められず、投薬時刻の違いによる毒性の差異も認められなかった。

Miz でも、5:00 投薬群は 17:00 投薬群と比較し有意に関節炎を抑制した (Figure 7)。一方、Miz 投薬群間で投薬時刻の違いによる毒性の差異も認められなかった。

### タクロリムス



### ミゾリビン

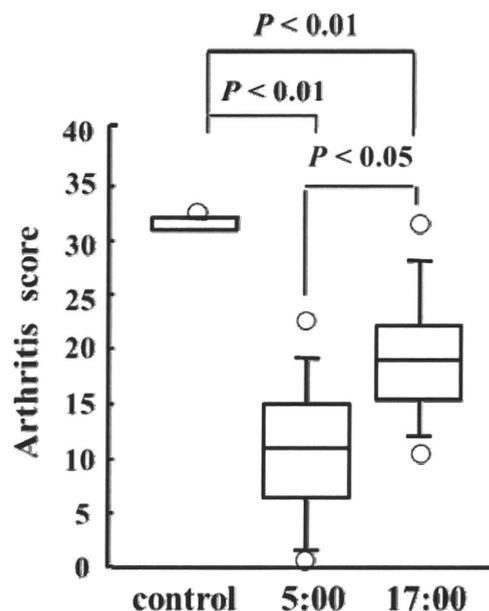


Figure 7. タクロリムス及びミゾリビンの投薬時刻の違いによる関節炎抑制効果への影響

#### 試験 6： MTX の時間治療の多施設無作為化二重盲検比較試験

現在、久留米大学病院・医療センター及び佐世保中央病院、長崎原爆病院では倫理審査が終了し、被験者スクリーニング後、随時被験者エントリーを開始している。これらの施設を中心に平成 23 年度中に 70 例のエントリーを終了し、データ解析を行う。

#### D. 考察

##### 試験 1： RA モデル動物を用いたメトトレキサートの時間薬理的検討

本研究より、炎症性サイトカインや炎症の日周リズムを考慮し、炎症性サイトカインが増加し始めるときに MTX を投薬することで、高い治療効果が得られることが明らかとなった。本結果は、RA 患者を対象とした時間治療研究の実施及び RA 発生によるサイトカイン等の日周リズム制御因子解析のための有益な基礎情報となった。

##### 試験 2： RA モデル動物を用いた RA の日周リズム解析

炎症性サイトカインの明瞭な日周リズムは、RA 発症前では認められず RA 発症後に発現したことから、炎症性サイトカインの日周リズムを制御する因子の同定は新たな RA 療法を考える上で非常に重要であると考えられる。また、本研究では、TNF- $\alpha$ 発現の抑制因子である LT- $\alpha$  と LT- $\beta$ の日周リズムが TNF- $\alpha$ の日周リズムの形成制御に関与している可能性を明ら

かにした。以上より、RA モデル動物を用いた RA 発症発症機構における日周リズム解析は、RA 病態解明のための有益な評価方法になると期待される。

##### 試験 3： MTX の時間治療

当研究グループによるこれまでの動物実験の結果及びこれまでに報告されている RA 病態の特徴から総合的に考察し、MTX を寝る前に投薬することで、高い治療効果が得られるのではないかと考えた。そこで、本研究では RA 患者を対象に従来の治療法から MTX の投与量や投薬回数を変えずに服用時刻のみを寝る前に変更する時間治療を実施し、治療効果の向上が可能か否かについて検討した結果、時間治療の実施によって有意な RA 症状の改善が認められた。また、時間治療の効果には、性差がある可能性が示唆された。

本試験は、single-arm 試験であり、試験参加に際して被験者に時間治療の有用性を紹介していることから、主観によって算定される全般健康状態がプラセボ効果によって有意に減少する可能性が危惧された。しかし、試験開始後、全般健康状態は多くの被験者で変化が認められなかったため、RA 症状の全般的な改善が時間治療によって導くことができたと考えられる。

以上、RA 病態の日周リズムを考慮した MTX の時間薬物療法は、安全性を維持しながら、治療効果の向上が得

られる有用性の高い治療法であると  
考えられる。

#### 試験 4: MTX の時間治療の長期実施調査

6 ヶ月程度の時間治療においても、  
多くの患者で治療効果が維持され、重  
篤な副作用の発現も認められなかつ  
た。今後も、9 ヶ月、12 ヶ月における  
治療成績を調査し、長期投薬による時  
間治療の有用性・安全性を評価したい。

#### 試験 5: DMARDs の時間薬理

本研究より、MTX と同様に TAC 及  
び Miz においてもそれぞれの薬物の  
投薬時刻を考慮することで、より安全  
かつ効果的な治療が可能になること  
が明らかとなった。

#### 試験 6: MTX の時間治療の多施設無 作為化二重盲検比較試験

より効率的な試験実施ができるよ  
うに、今後も数施設の試験参入を検討  
している。本試験の結果如何では、世  
界中で最も汎用されている MTX の新  
たな投与方法を本邦から提案でき  
ると考えられる。

### E. 結論

本研究では、MTX の投薬時刻を考  
慮して投薬時刻を設定することで、よ  
り効果的な治療効果が得られること  
を、基礎研究および臨床研究双方で、  
世界に先駆け明らかにした。さらに、  
TAC, Miz など、種々の DMARDs で時  
間薬物療法への導入によってより高い

治療効果を得られる可能性を明らか  
にした。また、RA 発症時の炎症反応  
等の日周リズム形成制御因子として、  
LT- $\alpha$ , LT- $\beta$ といった分子の同定に成功  
した。今後、詳細な機構解明を行うこ  
とで、RA 病態の日周リズム発現機序  
の解明ならびにこれらをターゲット  
とした新たな RA 治療薬の創薬に繋げ  
られると期待される。

臨床研究では、MTX の時間治療の  
有効性を評価するための single-arm  
study を実施し、3 ヶ月間の治療成績  
を得た。また、長期投薬試験へと移行し、  
長期投与データの蓄積を行っている。  
さらに、現在では、無作為化比較試験  
を実施しており、近い将来 MTX によ  
る RA 療法に新たな治療方法が提案で  
きると期待される。 MTX は、世界的  
に最も汎用されている薬物であり、  
比較的安価で多くの臨床医が使用経  
験を有する薬剤である。本治療法の特  
徴は、MTX の使用が必要となる RA  
患者すべてで投与することができ、同  
量の投与量であっても既存の治療法  
より効果が高く、単純な投与方法の変  
更のため診療施設に速やかに波及でき、  
比較的安価な薬を使用するため生物  
学的製剤の使用によって高騰し続け  
る RA 治療全体の医療費を削減するこ  
とに大いに寄与できるものと考えら  
れる。

### F. 健康危険情報

該当なし

### G. 研究発表

## 1. 論文発表

- 1) To H., Irie S., Tomonari M., Watanabe Y., Kitahara T., Sasaki H.; Therapeutic index of methotrexate depends on circadian cycling of tumor necrosis factor- $\alpha$  in collagen-induced arthritis rats and mice. *J. Pharm. Pharmacol.* 61: 1333-8, 2009.
- 2) 藤秀人；抗リウマチ薬の時間治療への展望、時間生物学、15: 33-39, 2009.
- 3) 藤秀人；抗リウマチ薬の時間薬物療法を目指して 薬事新報 2610: 15-21, 2010.
- 4) 藤秀人；関節リウマチ患者を対象としたメトトレキサートの時間治療、臨床薬理の進歩 2010、31: 15-24, 2010.
- 5) To H., Yoshimatsu H., Tomonari M., Ida H., Tsurumoto T., Tsuji Y., Sonemoto E., Shimasaki N., Koyanagi S., Sasaki H., Ieiri I., Higuchi S., Kawakami A., Ueki Y., Eguchi K.; Methotrexate chronotherapy is effective against rheumatoid arthritis. *Chronobiol. Int.* 28: 267-274, 2011.
- 6) 藤秀人；関節リウマチの体内時計機構と時間治療、柴田重信編集「体内時計の科学と産業応用」pp. 80-85, 2011.
- 7) 藤秀人；関節リウマチにおける病態の概日リズムと時間薬物療法、臨床薬理、42: 109-110, 2011.
- 8) To H.; *Chronobiology and*

*Chronotherapy of Rheumatoid Arthritis.*, Fang-Ping Huang Ed. "Autoimmune Disorder/ Book 2", (accepted)

- 9) Obayashi K., Tomonari M., Yoshimatsu H., Fukuyama r., Ieiri I., Higuchi S., To H.; Dosing-time dependency of the arthritis inhibiting effect of tacrolimus in collagen-induced arthritis mice. *J. Pharmacol. Sci.* (accepted).

## 2. 学会発表

- 1) 藤秀人；関節リウマチの時間治療 第15回日本時間生物学会（岡山、2008年11月）
- 2) To H., Yoshimatsu H., Irie S., Ohbayashi K., Kitahara T., Ieiri I., Ohdo S., Higuchi S., Sasaki H.; Therapeutic index of methotrexate depends on circadian cycling of tumor necrosis factor-alpha in MRL/lpr and collagen-induced arthritis mice. CPT 2008 Conference (Québec, July 2008)
- 3) 藤秀人、佐々木均；マウスを対象とした抗リウマチ薬タクロリムスの時間薬理的検討 第52回日本リウマチ学会学術集会（札幌、2008年4月）
- 4) 藤秀人、井田弘明、佐々木均、江口勝美；関節リウマチ患者に対するメトトレキサートの時間治療を導入した1例 第53回日本リウマチ学会学術集会（東京、2009年4月）

- 5) 藤秀人、佐々木均；マウスを対象とした抗リウマチ薬ミゾリピンの時間薬理的検討 第53回日本リウマチ学会学術集会（東京、2009年4月）
- 6) 藤秀人；抗リウマチ薬の時間薬物療法を目指して 第17回クリニカルファーマシーシンポジウム（京都、2009年7月）
- 7) 島崎訓子、藤秀人、友成真理、辻泰弘、曾根本恵美、佐々木均、植木幸孝；関節リウマチ患者を対象としたメトトレキサートの時間治療 医療薬学フォーラム2010（広島、2010年7月）
- 8) Mari Tomonari, Hideto To, Hiromichi Yoshimatu, Yasuhiro Tuji, Emi Sonemoto, Noriko Shimasaki, Ichiro Ieiri, Shun Higuchi, Hitoshi Sasaki, Yukitaka Ueki: Methotrexate chronotherapy is effective against rheumatoid arthritis 第4回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム（東京、2010年11月）
- 9) 藤秀人；関節リウマチ病態の概日リズムと時間薬物療法 第31回日本臨床薬理学会（京都、2010年12月）

発明の名称：関節リウマチ薬  
発明者：中村（藤）秀人

出願番号：PCT/JP2010/007262  
出願日：平成22年12月15日  
発明の名称：関節リウマチ薬  
出願人：Hideto Nakamura

## 2. 実用新案登録

なし

## 3. その他

### 雑誌・記事掲載

1. 藤秀人；関節リウマチの時間治療、メディカルトリビューン（2009年2月12日）
2. 藤秀人；日経ドラッグインフォメーション（2009年9月10日）
3. 藤秀人；生体の時計システム利用した時間治療、メディカルトリビューン（2011年2月17日）

## 受賞

1. 臨床薬理研究振興財団 研究大賞「関節リウマチ患者を対象としたメトトレキサートの時間治療」（2010年4月）
2. 医療薬学フォーラム2010/ 第18回クリニカルファーマシーシンポジウム 優秀ポスター賞「関節リウマチ患者を対象としたメトトレキサートの時間治療」（2010年7月）

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許出願

出願番号：特願 2010-056428

出願日：平成22年3月12日

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表